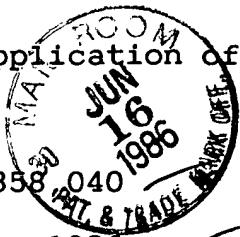


CHS Docket 153  
G-18-PG  
026

HAW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of: M. YAMAMOTO et al.



Serial No. 858-040

Group Art Unit:

Filed: May 1, 1986

RECEIVED

For: POLYMER, PRODUCTION AND USE THEREOF

JUN 18 1986

15X

GROUP TWO

OBD nies

Honorable Commissioner of  
Patents and Trademarks  
Washington, D.C. 20231

RECEIVED

JUN 18 1986

Sir:

APPLICATION RECEIVED  
PATENT & TRADEMARK OFFICE

The benefit of the filing date of the following prior foreign application is hereby requested for the above-captioned application and the priority provided under 35 USC 119 is hereby claimed: (certified copy of the foreign application is enclosed herewith)

EW

Japanese Application No. 97617/1985, Filed May 1, 1985

7, 1985

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 USC 119 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these documents.

Respectfully submitted,

WEGNER & BRETSCHNEIDER

By

*les*  
Helmuth A. Wegner  
17,033

P.O. Box 18218  
Twentieth Street Station  
Washington, D.C. 20036  
Telephone: 202-887-0400

Atty. Docket No. HAW-19550

16  
Date: June 12, 1986

日本国特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

12

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。  
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 1985年5月7日

出願番号  
Application Number: 昭和60年特許願第97617号

出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社  
和光純薬工業株式会社

RECEIVED

JUN 09 1986

GROUP 150

1986年4月4日

特許庁長官  
Director-General,  
Patent Office

宇賀道良



出証昭 61-9561

# 明細書

1

## 1. 発明の名称

高分子重合物およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 水可溶の低分子化合物の含有量が 1 塩基酸と  
して高分子重合物 100% に対し 0.01 モル未満  
である生体内分解型高分子重合物。 5

(2) 高分子重合物が約 50ないし 100 モル% の  
乳酸と約 50ないし 0 モル% のグリコール酸との  
共重合物または重合物である特許請求の範囲第 1 10  
項記載の生体内分解型高分子重合物。

(3) 高分子重合物の 0.5 重量% クロロホルム溶液  
の固有粘度が約 0.05 ないし 0.5 dl/g であり、  
重量平均分子量が約 5000 ないし 35000 で  
ある特許請求の範囲第 2 項記載の生体内分解型高 15  
分子重合物。

(4) 水可溶の低分子化合物の含有量が高分子重合  
物 100% に対して 1 塩基酸として 0.01 モル以  
上の生体内分解型高分子重合反応物から、該低分  
子化合物を水又は水と水易溶性有機溶媒との混液 20

## 6. 添付書類の目録

(1) 明細書	1通
(2) 図面	1通
(3) 代表者選定届	1通
(4) 委任状	1通
(5) 願書副本	1通

## 7. 前記以外の発明者・特許出願人

### (1) 発明者

フリガナ シタシヤマダミナミ  
住所 大阪府吹田市山田南44番11-704号  
フリガナ オカダヒロアキ  
氏名 岡田弘晃  
フリガナ イバラキシナカホゾミ  
住所 大阪府茨木市中穂積1丁目7番32-503号  
フリガナ オガワヤスアキ  
氏名 小川泰亮  
フリガナ カワコエシカサハタ  
住所 埼玉県川越市笠幡2090番地の21  
フリガナ ミヤガワツトム  
氏名 宮川力

### (2) 特許出願人

フリガナ オオサカヒガシクドショウマチ  
住所 大阪市東区道修町3丁目10番地  
フリガナ ワコウシュンヤク  
名称 和光純薬工業株式会社  
代表者 イチリキカズオ  
一力一生

# 特許願

(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

昭和60年5月7日

特許庁長官殿

1. 発明の名称

コウブン シシユウコウブツ セイゾウホウ  
高分子重合物およびその製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

2

3. 発明者

オオサカショドガワクミクニホンマチ  
住所 大阪府大阪市淀川区三国本町2丁目18番23-1001号  
氏名 山本 真樹 (ほか8名)

4. 特許出願人(代表出願人)

住所 大阪市東区道修町2丁目27番地  
名称(293) 武田薬品工業株式会社  
代表者 倉林育四郎

5. 代理人(武田薬品工業株式会社の代理人) (ほか1名)

郵便番号 532-□□

住所 大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号  
武田薬品工業株式会社 大阪工場内  
氏名 弁理士(5844) 松居祥一 1行削除

東京連絡先(特許法規課) 電話 278-2219・2218

氏名 弁理士(6022) 天井作次

で除去することを特徴とする水可溶の低分子化合物の含有量が1塩基酸として該高分子重合物100gに対して0.01モル未満の生体内分解型高分子重合物の製造法。

(5) 高分子重合物が約50ないし100モル%の乳酸と約50ないし0モル%のグリコール酸との共重合物または重合物である特許請求の範囲第4項記載の製造法。

(6) 製造された高分子重合物の0.5重量%クロロホルム溶液の固有粘度が約0.05ないし0.5dl/gであり、重量平均分子量が約5000ないし35000である特許請求の範囲第5項記載の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、製剤における基剤として有用な生体内分解型高分子重合物およびその製造法に関する。

#### 従来の技術

生体内分解型高分子重合物は、たとえばマイクロカプセル等の製剤の基剤として用いることがで

きる。このような生体内分解型高分子重合物としては、たとえば乳酸とグリコール酸との共重合物が強酸性イオン交換樹脂の存在下に縮合させて得られている（日本特開昭56-45920号公報参照）。

1

また、乳酸及び／またはグリコール酸を、無機固体酸触媒の存在下に重縮合させるか、あるいは、無触媒で縮合させ水を除去した後重縮合させることにより、これらの重合体もしくは共重合体が得られている（日本特許出願昭和59年第140356号明細書参照）。

5

10

### 発明が解決しようとする問題点

今まで行なわれていた方法によると、得られた生体内分解型高分子重合物中には、未反応の単量体・重合度の低い重合体等の低分子化合物が含まれているため、マイクロカプセルなどを製造する時、含有する薬物のマイクロカプセル中への取込み率が低下したり、投与後の初期ペーストといわれる薬物のマイクロカプセルからの初期放出が異常に増大する傾向にある。

15

20

また、生体内分解型高分子重合物は、化学的に  
不安定で、室温に放置すると数週間～数ヶ月で分  
解し、重合度が低下する。

問題点を解決するための手段

上記した欠点に鑑み、該高分子重合反応物を種  
々の方法で処理したところ、水または水と水易溶  
性有機溶媒との混液で処理することにより、水可  
溶性の低分子化合物の量を減少させ得ることを見  
い出し、これに基づいてさらに研究した結果、本  
発明を完成した。

本発明は、(1) 水可溶性の低分子化合物の含有  
量が 1 塩基酸として高分子重合物 100% に対し  
0.01 モル未満である生体内分解型高分子重合物、  
(2) 水可溶の低分子化合物の含有量が高分子重合  
物 100% に対して 1 塩基酸として 0.01 モル以  
上の生体内分解型高分子重合反応物から、該低分  
子化合物を水または水と水易溶性有機溶媒との混  
液で除去することを特徴とする水可溶の低分子化  
合物の含有量が該高分子重合物 100% に対して  
1 塩基酸として 0.01 モル未満の生体内分解型高

1

5

10

15

20

分子重合物の製造法である。

1

本発明方法の原料物質である生体内分解型高分子重合反応物は、いずれの方法で製造したものでもよく、たとえば前記した日本特開昭56-

45920号公報、日本特許出願昭和59年

5

140356号明細書に記載された方法等が挙げられる。

該原料物質は、水可溶の低分子化合物の含有量が、原料物質100%に対して、1塩基酸として0.01モル以上であるものが用いられる。

10

水可溶の低分子化合物の含有量の測定方法としては、通常の中和滴定が用いられる。たとえば、原料高分子化合物300mgを、ジクロルメタン10mlに溶解し、これを蒸留水20mlと10分間攪拌振とうし、水相と油相とを遠心分離機で分け、  
水相中に含まれる遊離酸を、フェノールフタレインを指示薬として、N/100NaOH水溶液で中和滴定する。中和に要したNaOHのモル数を、遊離1塩基酸として表示する。

15

本発明の生体内分解型高分子重合物としては、

20

生体適合性のすぐれたものが好ましく、その例としては、たとえばポリオキシ酸エステル（例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸）、ポリシアノアクリル酸エステル、ポリヒドロキシ酪酸、ポリーアーカプロラクトン、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネートなどが挙げられる。

該高分子重合物としては、上記高分子重合物を形成するモノマーにおいて、異なった2種またはそれ以上のモノマーを原料とする共重合物でもよい。又、該高分子重合物としては、ブロック重合体、グラフト重合体でもよい。

これらの高分子重合物においては、生体内での分解が比較的速かなものが好ましい。

本発明の高分子重合物の好ましい例としては、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合物が挙げられる。乳酸とグリコール酸との共重合物としては、その組成比が乳酸約100～50モル%残りがグリコール酸であるものが挙げられる。

さらに乳酸とグリコール酸との共重合物であって、重量平均分子量が約2000～50000で

1

5

10

15

20

あるものが好ましい。

1

さらに、乳酸とグリコール酸との共重合物としては、その組成比が乳酸約90～50モル%，グリコール酸約10～50モル%で、重量平均分子量が約5000～35000であって、クロロホルム中の0.5重量%の固有粘度( $\eta_{inh}$ )が約0.05～0.5dl/gのものが挙げられる。

5

本発明方法で用いられる水易溶性有機溶媒としては、たとえば、アセトン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチルなどが挙げられ、なかでもアセトン、エタノールが安全性の面から好ましく、さらにエタノールがより好ましい。

10

水と水易溶性有機溶媒との混液を用いる場合の比率としては、水／有機溶媒=約100/0～50/50のいずれでも良い。

15

本発明方法を行なうにあたって、該方法による処理を行なう前に、原料化合物である高分子重合反応物は、固体の状態(例えば、粉末)でもよいがあらかじめ有機溶媒[例、ハロゲン化アルカン

20

(例、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン、トリクロルエタンなど), アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼンなど)に溶解した溶液にして用いる方が効率が良いので好都合である。1  
5

すなわち、該有機溶媒に溶解した高分子重合反応物は、水あるいは、水に易溶性の有機溶媒と水との混液に接触した時、攪拌等の手段でその接触表面積を著しく増大させうることができる。

本発明方法を行なう際の温度は、通常約0°～10  
90°Cであるが、さらに好ましくは約20°～70°Cである。

本発明方法は、原料物質である生体内分解型高分子重合反応物を、水または水と水易溶性有機溶媒との混液を攪拌しながら注入することにより、15  
水可溶の低分子化合物が水または該混液中に溶解する。この時、目的とする生体内分解型高分子重合物は水または該混液には溶解しないので、該低分子化合物を、目的とする高分子重合物から分離することができる。20

本発明方法で用いられる水または水と水易溶性  
有機溶媒との混液と、高分子重合反応物との量比  
は、特に制限はないが、水又は混液の量は、大過  
剰である方が望ましい。又、適当な捕集装置を備  
えた、連続通水洗浄式でも良い。

1

上記水または混液の攪拌は、通常の攪拌機や振  
盪機、ブレンダーの類のいずれでも良いが、該高  
分子化合物中の未反応物や水に可溶の低分子化合  
物を充分除去できる強力な混合性能を備えたもの  
が望ましい。

5

目的とする高分子重合物は、水または該混液に  
は溶解せずに、析出又は、分離するので、析出物  
又は、液滴、固型分を、たとえば汎別、分取など  
を行なうことにより分離し、次いで乾燥すること  
により、得ることができる。

10

本発明方法を行なうことにより、原料物質であ  
る高分子重合反応物中の水可溶の低分子化合物が  
効率良く除去される。

15

一般の、高分子重合反応物を精製する場合は、  
その触媒あるいは気体状態のモノマーあるいは毒

20

性の強いモノマー（塩化ビニル等）を除去することに主眼があるが、本発明と同様に低分子化合物や未反応物を除去することもある。この場合の多くは蒸留方法でその初留部分をとり除く方法が行なわれている。しかし、微量の水可溶物を除去することは、通常必要のないことであり本発明に示したような方法で微量の水可溶物を除去することは通常は行なわれない。

このようにして得られた生体内分解型高分子重合物は、次に示す特長を有する。

(1) 本発明方法で得られた高分子重合物自体、該高分子重合物を用いて製造された製剤中の高分子重合物は、経日安定性が良好である。

(2) 本発明方法で得られた高分子重合物を用いて、  
W/O/W エマルジョン形成後の水中乾燥法に付  
してマイクロカプセルを製造すると、該マイクロ  
カプセル化の際の薬物の取込率が向上する。

(3) 本発明方法で得られた高分子重合物を用いて上  
記(2)のマイクロカプセルを製造すると、マイクロ  
カプセルからの薬物の初期ペースト（大きな放出）

1

5

10

15

20

が顕著に抑制されるため、薬物が長期間にわたって放出される。

本発明方法で得られた生体内分解型高分子重合物は、たとえば、マイクロカプセルの基剤として用いることができる。たとえば、水溶性薬物を含む溶液を内水層とし、必要により内水層に薬物保持物質（なかでも、ゼラチン、アルブミン、ベクチン寒天などが特に好ましい。）を添加し、本発明方法で得られた生体内分解型高分子重合物を含む溶液を油層としてW/O型乳化物をつくり、該乳化物を水層に分散させてW/O/W型乳化物をつくり（ここにおいてW/O/W型乳化物をつくる際のW/O型乳化物の粘度を約150cpないし10000cpとなるように調整するのが好ましい。）、水中乾燥に付すことにより、水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造することができる。このようにして得られたマイクロカプセルは、徐放性の注射剤として投与することができる。その投与量は、主薬である水溶性薬物の種類と含量、剤形、薬物放出の持続期間、投与対象動物

1

5

10

15

20

(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血哺乳動物)，投与目的により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、1回あたりの投与量として、マイクロカプセルの重量が約0.02ないし200mg/kg、好ましくは約0.2ないし40mg/kgの範囲から、適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投与する場合の懸濁溶液として用いる場合の容量は、約0.1ないし5ml、好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から適宜選ぶことができる。

### 実施例

以下参考例、および実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 参考例 1

3種類の異なる方法〔すなわち、①強アニオンイオン交換樹脂触媒法、②固体酸（酸性白土）触媒法、③無触媒法でいずれも縮合重合法である。〕で合成された乳酸・グリコール酸共重合物（組成比75/25、平均分子量12500）約10gをジクロルメタン約20mlに溶解後約60°Cの熱水

1000 ml中に攪拌しながら注入するとジクロルメタンは揮散し、高分子重合物が浮遊した。これを集め減圧乾燥し脱水、脱溶媒を行ない、所定の高分子重合物を得た。得られた該高分子を密閉容器に入れ室温での経日保存品を G P C ( ゲルパーキューションクロマトグラフィー ) にて平均分子量を求め、安定性を評価した。その結果表-1に示すように本発明によって得られた遊離单量体酸の含有量の低い高分子重合物は著明に安定性の向上が認められた。

1

5

10

表 - 1

合 成 法	ロットNo	遊離酸 ⑥	平均分子量		初期の 固有粘度 <i>dl/g</i>
			初 期	室温保存後	
①	対 照	1-1	0.02	12000 (12ヶ月) 4400	0.14
	本発明	1-2	0.0083	11900 (〃) 11600	0.14
②	対 照	2-1	0.0182	12500 (5ヶ月) 4100	0.15
	本発明	2-2	0.0033	12500 (〃) 11500	0.15
③	対 照	3-1	0.0165	12500 (5ヶ月) 5800	0.15
	本発明	3-2	0.0055	12500 (〃) 12000	0.15

⑥遊離酸の測定法：試料 300 mg をジクロルメタ

ン 10 ml に溶解し、これを蒸留水 20 ml で抽出し

20

水相 10 ml を 0.01 N NaOH 溶液で中和滴定する 1

(指示薬フェノールフタレイン)。

数字は、高分子重合物 100 g に対する水中へ溶出した遊離酸を、1 塩基酸として、モルで表わした。 5

なお、上記で用いられた乳酸・グリコール酸共重合物は、下記の方法で得られたものを使用した。

① 強アニオン交換樹脂触媒法：

8.5% 乳酸水溶液 160 g, グリコール酸 38 g にダウエツクス 50 W 6.8 g を加え窒素気流下、10  
内温、内圧をそれぞれ 105°C, 350 mmHg から 150°C, 30 mmHg まで 6 時間かけて減圧加熱反応を行ない留出水を除去した。さらにダウエツクス 50 W を 6.8 g 追加して 3 ~ 5 mmHg で 175°C 40 時間反応を行った後反応液を熱時沪過してダウエツクス 50 W を除き、沪液を冷却して乳酸・グリコール酸共重合物を得た。 15

② 固体酸(酸性白土)触媒法：

8.5% 乳酸水溶液 160 g, グリコール酸 38 g に酸性白土 17.4 g を加え窒素気流下で内温及 20

び内圧を105°C 350 mmHg から150°C, 1

30 mmHg まで段階的に温度及び減圧度を高めながら6時間かけて減圧加熱を行ない留出水を除去した。引きつづき内圧を3 mmHg とし、内温175°Cで36時間加熱を行った。反応液を室温まで冷却し、塩化メチレン400 mlを加えて、攪拌溶解後、酸性白土を沪過して除き沪液を濃縮乾固して、白色の乳酸・グリコール酸共重合物を得た。 5

③無触媒法：

85%乳酸水溶液160 gにグリコール酸38 gを加え窒素気流下、内温、内圧をそれぞれ105°C 350 mmHg から150°C, 30 mmHg まで6時間かけて減圧加熱を行ない留出水を除去した。さらに3~5 mmHg, 175°Cで36時間減圧加熱を行なった後、室温まで冷却して、無色の乳酸 10  
・グリコール酸共重体を得た。 15

参考例 2

450 mgのリュープロライド[式(Pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]で表わされる黄体形成ホルモン放出ホル 20

モン (L H - R H) と同様の作用を有するポリベ 1

プチドの酢酸塩。略号は、 I U P A C - I U B

Commission on Biochemical Nomenclature

による。アミノ酸に関し、光学異性体は、特に明

示しなければ、L体を示す。]と40%のゼラチ 5

ンを800%の蒸留水に加温溶解した(内水相)。

参考例1の乳酸・グリコール酸共重合体のロット

2-1, 2-2, 3-1, 3-2の各々3.5gを

メチレンクロライド5mlに溶解した(油相)。

内水相に油相をポリトロン(キネマチカ社製,ス

10

イス)で攪拌しつつ加えW/Oエマルジョンをつ

くった。ロット#2-2および#3-2のW/O

エマルジョンの15°Cにおける粘度は2000で

あった。一方ポリビニルアルコール0.5%水溶液

を200mlを用意し、これにW/Oエマルジョン

15

をオートホモミキサー(特殊機化株式会社製)で

かくはんしつつ加え、(W/O)/Wエマルジョ

ンをつくった。

このエマルジョンを窒素気流下でプロペラでかく

はんしながら約2時間かけてジクロルメタンを揮

20

散させ油相を固化させマイクロカプセルをつくった。このマイクロカプセルを沪別、水洗した後乾燥して粉末として得た。得られたマイクロカプセル 1  
50mgを2mlとジクロルメタンと7mlの蒸留水で溶解し、蒸留水中のリュープロライド濃度を逆相系HPLCで定量し、マイクロカプセル中にとりこまれたリュープロライドの含量を求め、理論量に対する割合として表-2に示す。

表 - 2

	ロット	リュープロライド含量(%)
本発明	2-2	95
"	3-2	97
対照	2-1	84
"	3-1	64

-2/  
表から明らかのように、本発明方法で得られた高分子重合物を用いる場合の方が高いリュープロライドの取込率を示した。

### 参考例 3

参考例2で調製されたマイクロカプセルを50

15

2字插入

20

等づつ秤量し 10 ml の pH 7.0 リン酸緩衝液中に 1  
分散した。この分散液を 37 °C の恒温槽中で 25  
rpm で攪拌しつつ、マイクロカプセルから緩衝液  
中へのリユープロライドの放出を測定した。

実験例 2 のリユープロライド含量をイニシャル値 5  
として、37 °C、保存後 1. 7. 14. 21.  
28 日目にマイクロカプセルを沪別し残存してい  
るリユープロライド量を HPLC で測定し、イニ  
シャル値に対する残存率を求め第 1 図に示した。

この第 1 図から明らかのように本発明の高分子 10  
重合物を用いると、初期バースト（1 日目の放出  
量）が少なく、ほゞゼロ次で 1 ~ 1.5 ヶ月リュー  
プロライドを放出していることがわかる。

第 1 図において、□はロット No 2-1 の高分子  
重合物を、■はロット No 2-2 の高分子重合物を、 15  
○はロット No 3-1 の高分子重合物を、●はロッ  
ト No 3-2 の高分子重合物を用いた場合をそれぞ  
れ示す。

#### 参考例 4

参考例 1 の③と同様の方法で高分子重合物を合 20

成した。この時の遊離酸含量は高分子重合物100

1

gに対し0.021モルであった。

#### 参考例5

8.5%乳酸水溶液191.9g及びグリコール酸

17.5gとダウエツクス50W6.8gを秤り、参

5

考例1の①と同様にして反応し留出水を除去した

後、3mmHg, 175°Cで7.2時間反応して高分子

重合物を得た。この時の遊離酸含量は高分子重合

物100gに対し0.018モルであった。

#### 参考例6

10

8.5%乳酸水溶液150gを参考例1の③と同

様の方法で反応し、留出水を除去した。その後3

mmHg, 175°Cで12時間反応して高分子重合物

を得た。この時の遊離酸含量は高分子重合物100

gに対して0.035モルであった。

15

#### 実施例1

参考例4で得られた乳酸・グリコール酸の組成

比75/25平均分子量13000のポリ乳酸・

グリコール酸を無触媒で合成したもの

をジクロルメタンに溶解後、約60°Cの熱水中に攪拌下注入

20

し、浮遊してくる高分子化合物を集め、乾燥して  
1  
乳酸・グリコール酸(75/25)分子量13000  
の共重合物を得た。このものの遊離酸含量は高分子重合物100g中に、0.005モル、0.5%クロロホルム中の個有粘度は0.15であった。  
5

### 実施例2

参考例5で得られた乳酸・グリコール酸の組成比90/10平均分子量20000のポリ乳酸・グリコール酸をダウエックス50Wを触媒として合成したものをアセトンに溶解後、約40℃の温水中に注入し、浮遊してくる高分子化合物を集め乾燥して共重合物を得た。このものの遊離酸含量は高分子重合物100g中0.03モル、0.5%クロロホルム中の個有粘度は0.48であった。

### 実施例3

参考例6で得られたポリ乳酸の平均分子量8000を無触媒で合成し<sup>たものを</sup>微粉化した後これを  
15  
50℃の温水中で20分間かく拌し、沪別、乾燥して高分子化合物を得た。このものの遊離酸含量は高分子重合物100gに、0.009モル、クロ  
20

4字挿入

ロホルム中の個有粘度は 0.10 であった。 1

#### 実施例 4

実施例 1 で用いたのと同一の高分子重合物を、  
50℃の水：エタノール = 1 : 1 の混液中で洗浄  
し、実施例 1 と同様に処理した。得られた高分子  
重合物の遊離酸含量は高分子重合物 100g 中に  
0.0028 モルであった。 5

#### 発明の効果

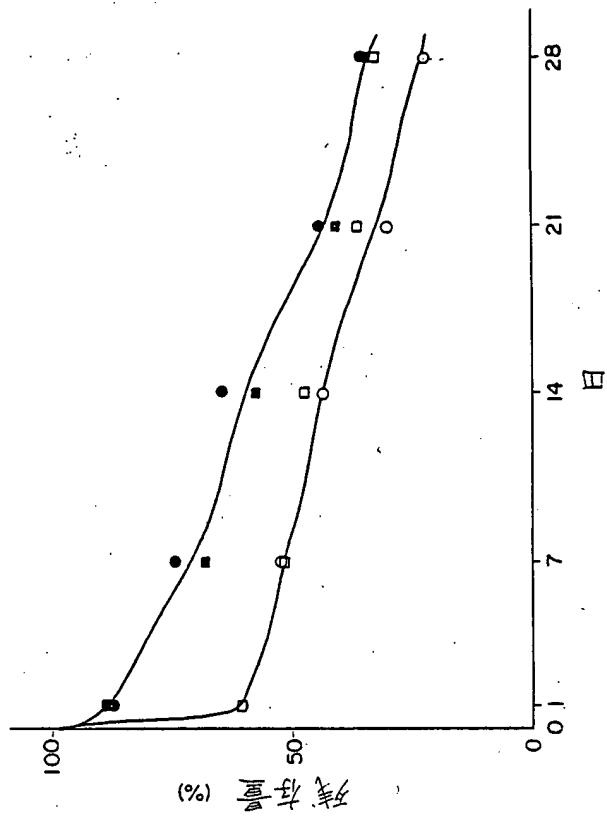
水可溶の低分子化合物の含有量が、高分子重合  
物 100g に対して 0.01 モル以上である生体内  
分解型高分子重合反応物を水または水易溶性  
有機溶媒との混液で処理することにより、該水可  
溶の低分子化合物の含有量を該高分子重合物 100  
g に対して 1 塩基酸として 0.01 モル未満とする  
ことができ、これにより得られた高分子重合物は、 15  
経日安定性が良好であり、これを製剤の基剤とし  
て有利に用いることができる。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、参考例 3 で得られたマイクロカプセル  
中に残存する薬物の量の経日変化を表わす。 20

代理人 斧理士 天井作次

代理人 今理士 天井作次



第1図

